

Translation

Rec'd PCT/PTO 19 APR 2005

PCT/JP2003/013419

PATENT COOPERATION TREATY



PCT

10/531915

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 664118	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/013419	International filing date (day/month/year) 21 October 2003 (21.10.2003)	Priority date (day/month/year) 22 October 2002 (22.10.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 47/18, 9/20, 47/26, 47/42, 47/36		
Applicant DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21 October 2003 (21.10.2003)	Date of completion of this report 30 April 2004 (30.04.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/013419

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description: ...  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/13419

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	10-15, 18-20	YES
	Claims	1-9, 16, 17	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-20	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

Document 1: WO, 02-32402, A1 (Cambridge Biostability Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), whole document, page 3, lines 25-29, page 12, lines 5-11, page 14, Example 2, Figure 1, & US, 6190701, A, & AU, 2001/11986, B, & EP, 1328255, A1

Document 2: WO, 01-74397, A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 11 October, 2001 (11.10.01), whole document, claims 1, 9 and 10, Examples 1-10, & AU, 2001/44584, B, & EP, 1273306, A1, & JP, 2001-572139, A

Document 3: JP, 1-279843, A (The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute), 10 November, 1989 (10.11.89), whole document, the claims, page 4, Reference Example 4 (Family: none)

Document 4: JP, 60-161925, A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 23 August, 1985 (23.08.85), whole document, the claims, page 3, Production Examples 1 and 2 (Family: none)

Document 5: WO, 95-1096, A1 (H.K. Shapiro), 12 January, 1995 (12.01.95), whole document, claim 9, & AU, 9472144, B, & EP, 707446, A1, & JP, 8-512055, A, & US, 5668117, A

Document 6: WO, 96-14365, A2 (Warner Lambert Co.), 17 May, 1996 (17.05.96), whole document, the claims, page 1, line 24 to page 2, line 5, & US, 5620704, A, & EP, 791037, A1, & JP, 10-509470, A

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/13419

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
JP 2003-55263 A [E, X]	26.02.03	20.08.01	

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of : V.2

- (1) Documents 1-4 respectively describe a medicinal composition enhanced in the stability of the bioactive substance contained as an ingredient, comprising
- "a substance capable of supplying an aldehyde-like substance" such as mannitol or lactose,
  - a protein such as alkali phosphatase (document 1), G-CSF (document 2), HAV antigen (document 3), or gelatin (document 4) (considered to correspond to a bioactive substance "destabilized by the influence of an aldehyde," since they contain a primary/secondary amino group derived from an amino acid), and
  - a substance corresponding to "a stabilizer having an amine structure and capable of absorbing an aldehyde" such as gelatin (document 1), an amino acid such as L-arginine (documents 2 and 3), or albumin (document 4).

So, the subject matters of claims 1-9, 16 and 17 do not appear to be novel or to involve an inventive step in view of documents 1-4.

Furthermore, it is described also in documents 5 and 6 that an ingredient containing an amino group is made to exist together as an ingredient for stabilization, to inhibit the adverse effect caused by an aldehyde contained as an ingredient. So, a person skilled in the art could have easily produced a preparation containing it together with "a substance capable of supplying an aldehyde-like substance" such as an excipient, for example, mannitol or lactose.

So, the subject matters of claims 1-9, 16 and 17 do not appear to involve an inventive step in view of document 5 or 6.

- (2) In a medicinal preparation or the like, a phenomenon that an aldehyde contained as an ingredient reacts with an amino group contained as another ingredient in the same preparation, to modify the ingredient can be seen, and it is already widely known that inhibiting such a reaction is a problem to be solved, as suggested in documents 1 and 6. So, it is a mere exhibition of the ordinary creative ability of a person skilled in the art that any idea is used, for example, in the order of mixing ingredients, production process and formulation, for shortening the time during which the ingredients likely to be adversely affected by an aldehyde exist together, as far as possible in view of the above-mentioned problem, when a medicinal composition is produced based on the description of any one of documents 1-6.

So, the subject matters of claims 10-15 and 18-20 do not appear to involve an inventive step in view of documents 1-6.

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

With regard to "a low molecular active substance destabilized by the influence of an aldehyde" directly or indirectly specified in the respective claims, being "low molecular" is a restriction unclear in its extent. What particular molecular weights are "low molecular" is not clearly specified in the respective claims or in the specification at all. Furthermore, the scope of the substances "destabilized by the influence of an aldehyde" cannot be clearly specified even considering the common general technical knowledge prevailing on the filing date of the present application. So, the claims do not satisfy the requirement of clarity in PCT Article 6.

In view of the above, this report is made mainly based on the results of the investigation made on the compositions containing the bioactive substances particularly considered to be destabilized by the influence of an aldehyde, disregarding the molecular weight of the said "low molecular active substance."

Rec'd PCT/PTO 19 APR 2005

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 21 MAY 2004  
WIPO PCT

10/531915

出願人又は代理人 の書類記号 664118	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/13419	国際出願日 (日.月.年) 21. 10. 2003	優先日 (日.月.年) 22. 10. 2002
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A61K47/18, A61K9/20, A61K47/26, A61K47/42, A61K47/36		
出願人 (氏名又は名称) 大日本製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>6</u> ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u>        </u> ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input checked="" type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input checked="" type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 21. 10. 2003	国際予備審査報告を作成した日 30. 04. 2004	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)  大久保元浩  電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 8828

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- |                                     |   |       |        |                      |
|-------------------------------------|---|-------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 | _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| 明細書                                 | 第 | _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 明細書                                 | 第 | _____ | ページ、   | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
|                                     |   |       |        |                      |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 | _____ | 項、     | 出願時に提出されたもの          |
| 請求の範囲                               | 第 | _____ | 項、     | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| 請求の範囲                               | 第 | _____ | 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 請求の範囲                               | 第 | _____ | 項、     | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
|                                     |   |       |        |                      |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 | _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの          |
| 図面                                  | 第 | _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 図面                                  | 第 | _____ | ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
|                                     |   |       |        |                      |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| 明細書の配列表の部分                          | 第 | _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| 明細書の配列表の部分                          | 第 | _____ | ページ、   | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲	10-15, 18-20	有
請求の範囲	1-9, 16, 17	無

進歩性(IS)

請求の範囲		有
請求の範囲	1-20	無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲	1-20	有
請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

・文献1: WO 02/32402 A1 (CAMBRIDGE BIOSTABILITY LTD) 2002.04.25  
文献全体、p.3第25-29行、p.12第5-11行、p.14 EXAMPLE 2、Figure1 & US 619070  
1 A & AU 2001/11986 B & EP 1328255 A1

・文献2: WO 01/74397 A1 (KIRIN BEER KK) 2001.10.11 文献全体、請求の範囲1, 9, 10、実施例1-10 & AU 2001/44584 B & EP 1273306 A1 & JP 2001-572139 A

・文献3: JP 1-279843 A (財団法人化学及血清療法研究所) 1989.11.10  
文献全体、特許請求の範囲、p.4参考例4 (ファミリーなし)

・文献4: JP 60-161925 A (株式会社三和化学研究所) 1985.08.23 文献全体、  
特許請求の範囲、p.3製造例1・2 (ファミリーなし)

・文献5: WO 95/1096 A1 (SHAPIRO H K) 1995.01.12 文献全体、claim9  
& AU 9472144 B & EP 707446 A1 & JP 8-512055 A & US 5668117 A

・文献6: WO 96/14365 A2 (WARNER LAMBERT CO) 1996.05.17 文献全体、claim  
s、p.1第24行-p.2第5行 & US 5620704 A & EP 791037 A1 & JP 10-509470 A

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (P C T 規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
--------------	------------------	------------------	------------------------------

JP 2003-55263 A  
[E, X]

26. 02. 03

20. 08. 01

2. 書面による開示以外の開示 (P C T 規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類

書面による開示以外の開示の日付  
(日. 月. 年)

書面による開示以外の開示に言及している  
書面の日付 (日. 月. 年)

## Ⅶ. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

各請求の範囲において直接又は間接的に規定されている「アルデヒドの影響により安定性が損なわれる低分子活性物質」については、「低分子」という程度不明瞭な限定がなされているところ、具体的にいかなる分子の大きさのものが同「低分子」に含まれるのか、各請求の範囲中でも明細書中でも何等明確に規定されていないし、またそもそも「アルデヒドの影響により安定性が損なわれる」物質とはいかなるものであるのか、出願時の技術常識を踏まえてもその範囲を明確に特定することができない。よって、各請求の範囲は、PCT 6条における明確性の要件を欠いている。

以上のことから、本報告では、上記「低分子活性物質」として、分子の大小によらずアルデヒドの影響により安定性が損なわれることが具体的に明らかにされている生理活性物質成分を含んでなる組成物について主に調査した結果に基づき、報告を行うものである。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

(1)

文献1-4の各々には、  
・マンニトール、乳糖等の「アルデヒド様物質供給可能物質」、  
・アルカリホスファターゼ (文献1)、G-CSF (文献2)、HAV抗原 (文献3)、ゼラチン (文献4)、といったタンパク質 (アミノ酸由来の第1級/第2級アミノ基を含むことから、「アルデヒドの影響により安定性が損なわれる」生理活性物質に相当するものと認められる)、  
・ゼラチン (文献1)、L-アルギニン等のアミノ酸 (文献2、3)、アルブミン (文献4) といった「アミン構造を有しかつアルデヒドを吸収する安定化剤」に相当する物質、  
を併せて配合してなる、生理活性成分の安定性が高められた製剤組成物について記載されている。

よって、請求の範囲1-9, 16, 17はいずれも、文献1-4により新規性及び進歩性を有さない。

また、成分内のアルデヒドによる弊害を抑制するためにアミノ基含有成分を安定化成分として混在せしめることは文献5、文献6にも記載されているから、これらをマンニトール、乳糖といった賦形剤等の「アルデヒド様物質供給可能物質」とともに配合せしめてなる製剤を調製することは、当業者にとり容易である。

よって、請求の範囲1-9, 16, 17は、文献5、文献6のいずれかによっても進歩性を有さない。

(2)

医薬製剤等において、含有成分中のアルデヒドが同一剤中の他の含有成分中のアミノ基と反応を起こし成分の変性を生ぜしめる現象がみられ、かかる反応の抑制が課題であることは文献1, 6に示唆されているように既に広く知られたことであるから、文献1-6のいずれかの記載に基づき製剤組成物を調製する際、上記課題を踏まえアルデヒドによる弊害が起こり得る成分の共存時間を極力抑制するために、例えば各成分の混合順序もしくはその他の調製工程、剤型等において工夫を行うことは、当業者にとり通常なし得た創作能力の発揮に過ぎない。

よって、請求の範囲10, 11-15, 18-20はいずれも、文献1-6のいずれかにより進歩性を有さない。